

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°.....

494

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(*Mention Médecine*)

PAR

Salomon BERMAN

Né le 18 mars 1901, à Kertch (Russie).

Urticaires et Pancréas

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS

JOUVE & C^{ie}, EDITEURS

15, Rue Racine, 15

1936

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Salomon BERMAN

Né le 18 mars 1901, à Kertch (Russie).

Urticaires et Pancréas

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS

JOUVE & C^{ie}, EDITEURS

15, Rue Racine, 15

1936

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	DESGREZ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRÉ.
Pathologie médicale et générale.	BRUMPT.
Pathologie chirurgicale	BAUDOUIN.
Anatomie pathologique	CHEVASSU.
Histologie	ROUSSY.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
Clinique gynécologique	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT.
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL.
Clinique de la Tuberculose	SERGENT.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	BEZANÇON.
	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BERNARD (Étienne) Pathologie médicale.	GASTINEL Bactériologie.
BEZANÇON	DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
(Justin) Hydrologie.	GAYET Physiologie.
BOULIN Pathologie médicale.	GIROUD Histologie.
BULLIARD Histologie.	HAGUENAU .. Pathologie médicale.
CATHALA Pathologie médicale.	HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
CHEVALLIER . Pathologie médicale.	HAZARD Pharmacologie.
DOGNON Physique.	HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
FEY Urologie.	JOANNON ... Hygiène.



II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
 LABBE (Henri) . Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOL . Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY . Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING ... Anatomie pathologique.

MM.
 PETIT-DUTAILLIS .. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIÈVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
 ABRAMI.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BKULÉ.
 CHABROL.
 CHIRAY.
 DONZELOT.
 DUVOIR.
 HARVIER.
 LIAN.
 PASTEUR VAL.
 LÉRY-RADOT.
 SÉZARY.

Clinique médicale.

MM.
 BASSET.
 BROCC.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 HEITZ-BOYER.
 MOURE.
 QUÉNU.
 SCHWARTZ.
 VELTER.

Clinique chirurgicale.

MM.
 ECALLE.
 GUENIOT.
 LE LORIER.
 LEVY-SOLAL.
 METZGER.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 WEIL-HALLE Puériculture.
 RUPPE Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

*Homme d'honnêteté et de courage
remarquables.*

A MA MERE BIEN-AIMEE

A MES FRERES, A MES SCEURS

A MON COUSIN JOSEPH,

*qui m'a porté tant d'attentions dé-
vouées.*

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

Professeur de Clinique de Maladies cutanées,
et syphilitiques.

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.

Officier de la Légion d'Honneur.

*Qui nous a fait le très grand hon-
neur d'accepter la présidence de cette
thèse.*

Expression de vive reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL CHEVALLIER

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

Médecin de l'Hôpital Cochin.

Chevalier de la Légion d'Honneur.

*Qui nous a inspiré cette thèse et
nous a donné de très précieux con-
seils.*

Respectueux hommages.

A MONSIEUR LE DOCTEUR OPPERT

Chef de Service de Radiumthérapie
à l'Hôpital Lariboisière.

Chevalier de la Légion d'Honneur.

*Qui nous a toujours fait un accueil
très aimable dans son service et dont
l'enseignement nous a été très utile.*

Gratitude et admiration.

A MES MAITRES DES HOPITAUX
DE MONTPELLIER

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

INTRODUCTION

Les premières recherches sur le pancréas et l'urticaire.

L'idée que le pancréas puisse avoir un intérêt quelconque dans l'urticaire est toute récente.

E. TÖRÖK dans le traité de JADASSOHU ne fait pas mention du pancréas ni du traitement pancréatique.

Dans son article paru en 1935 dans « Nutrition », CARRIÉ étudie le cycle digestif de l'urticaire mais ne prononce pas le nom de pancréas.

Les premières recherches qui ont mis en évidence l'importance de la sécrétion pancréatique sont celles de LESNE et DREYFUS en 1910, recherches résumées dans la thèse de Mlle Th. BOUTEIL.

Charles RICHEL et Guy LAROCHE étudient sous le nom d'anaphylaxie alimentaire, l'intoxication élective ou quasi-élective par certains aliments. LESNÉ et ses élèves rassemblent leurs documents expérimentaux et cliniques et ceux de leurs devanciers comme PRIBRAM; ils démontrent le rôle capital que jouent les altérations pathologiques des sécrétions digestives.

« Avec L. DREYFUS — écrit M. LESNÉ —, j'ai montré
« qu'il était impossible d'anaphylactiser les lapins
« par l'injection d'ovalbumine dans l'estomac, alors

« que l'anaphylaxie est très facilement réalisée lors-
« que l'injection est intra-rectale. Le foie n'exerce
« aucune action empêchante, car l'animal est ana-
« phylactisé lorsque l'injection est pratiquée dans
« la veine porte. L'ovalbumine au contact prolongé
« de tissu hépatique, de suc gastrique, ou d'acide
« chlorhydrique à 3 p. 1000, ne perd pas ses pro-
« priétés anaphylactisantes; celles-ci disparaissent
« au contraire en présence de la pepsine ou du suc
« pancréatique. C'est donc bien l'insuffisance des fer-
« ments pancréatiques, quantitative ou qualitative,
« qui prépare et déchaîne l'anaphylaxie à l'ovalbu-
« mine. Aussi bien cliniquement, la pancréatine in-
« gérée en même temps que les œufs empêche gé-
« néralement les accidents d'intolérance et d'ana-
« phylaxie ». Ainsi, c'est souvent parce que les al-
bumoïdes sont insuffisamment transformés et que le
produit nocif entre dans la circulation, que se dé-
clenche le syndrome d'empoisonnement dont une des
manifestations les plus fréquentes est, comme dans
la maladie du sérum, l'urticaire vulgaire ou géante.
Puisque les accidents dépendent en grande partie de
l'insuffisance des glandes digestives, il convient de
donner alternativement de la pepsine, de la pancréa-
tine et des ferments intestinaux qui facilitent la di-
gestion des albuminoïdes. Mais l'action de ces fer-
ments n'est pas éphémère. Elle peut se montrer per-
sistante après cessation d'un traitement suffisamment
prolongé; il arrive que les aliments toxiques puis-
sent être ingérés impunément.

L'expérimentation pose donc la question de l'urticaire par insuffisance pancréatique. Les recherches cliniques au premier rang desquelles il faut mettre celles de M. A. LEGRAND, élargissent singulièrement le sujet. Par ses travaux sur le traitement insulinique de l'urticaire et ses essais des traitements par le suc ou la glande totale des différentes variétés d'urticaire, M. Paul CHEVALLIER a essayé d'apporter plus de clarté dans le sujet; c'est à notre Maître de l'Hôpital Cochin que nous devons l'idée de cette thèse; c'est son aide active qui nous permet d'apporter ici, non pas la situation définitive du problème, mais un état actuel de la question.

Afin de rester aussi clair que possible, notre mémoire est divisée en deux parties : d'abord l'urticaire au cours des syndromes pancréatiques nets; ensuite, les essais de traitement pancréatique (suc, glande totale, insuline) des différentes urticaires ¹

(1) Les essais faits avec la vagotonine sont trop récents pour que nous puissions apporter les observations; les premiers résultats de M. P. CHEVALLIER sont assez favorables.

PREMIERE PARTIE

L'URTICAIRE AU COURS DES SYNDROMES D'INSUFFISANCE PANCREATIQUE

CHAPITRE I.

L'urticaire au cours des syndromes pancréatiques classiques.

L'urticaire est rarement signalée au cours des syndromes pancréatiques classiques. Cependant, au moins dans certains d'entre eux, elle n'est pas exceptionnelle.

1) DIABÈTE SUCRÉ.

Dans son célèbre traité du diabète, NAUNYN distingue parmi les dermatoses des diabétiques, un groupe qu'il appelle dermatoses glycémiques. Ce groupe comprend : les xanthomes, les eczémas et les urticaires.

Ces dermatoses sont appelés glycémiques parce que, d'après les observations de NAUNYN, elles dis-

paraissent lorsque disparaît la glycosurie.

Peut-être pourrait-on rattacher à cette urticaire qui disparaît lorsque la glycémie disparaît elle-même, certains cas de prurit de diabétiques. Il ne s'agit pas ici du prurit localisé des organes génitaux, lequel paraît être dû surtout à l'infection de la peau baignée de sucre par des bactéries et des champignons. Le prurit qui peut être rattaché à l'urticaire est le prurit généralisé, qui survient généralement chez des diabétiques d'âge mûr; VON NORDEN l'appelait le miroir fidèle du sucre de sang.

Depuis les recherches de M. Paul CHEVALLIER sur les urticaires sans urticaires, on sait que le prurigo essentiel sans lésion cutanée peut être l'équivalent d'une urticaire, en particulier lorsque les poussées en sont capricieuses d'apparition et de siège. Il est certain cependant que même si cette hypothèse est exacte, elle ne saurait s'appliquer à tous les cas de prurit généralisé diabétique.

Il est bien entendu qu'il ne faut tenir aucun compte d'une variété d'urticaire qui depuis quelques années est devenue fréquente au cours du diabète : *l'urticaire consécutive à des injections d'insuline*. C'est là une urticaire *toxique* qui survient chez le diabétique comme elle surviendrait chez d'autres sujets et qui est due à l'insuline elle-même, ou plutôt, au moins en très grande partie, aux impuretés pro-tidiques qui accompagnent l'insuline.

De nombreux travaux en effet, démontrent que certaines marques d'insuline sont très urticogènes et

d'autres très peu ou, peut-être même, pas du tout. Toutes choses égales d'ailleurs, les urticaires insulinniques peuvent persister et s'aggraver, ou bien — fait fréquent — diminuer et disparaître peu à peu de façon définitive, bien que les injections soient continuées. Cette accoutumance à l'insuline peut se faire même chez des urticariens anciens, comme le démontre l'observation de GRISHAW :

Homme de 38 ans. Pleurésie tuberculeuse bilatérale à 16 ans. Influenza suivi de récédive de la tuberculose. Depuis de nombreuses années, urticaire vulgaire généralisée avec œdème des mains et des lèvres. Ces crises survenant sans cause, duraient de une à quatre heures et disparaissaient spontanément. Au moment que l'auteur l'examine, signes de diabète depuis 4 mois : polydipsie, polyurie et amaigrissement, glycémie 3 gr. 60 0/00, sucre urinaire 30 grammes par litre. — Diagnostic : tuberculose pulmonaire bilatérale avec cavernes à droite; pneumothorax droit, diabète grave.

A chaque injection d'insuline, réaction cutanée avec rougeur, œdème et prurit, localisé au siège de l'injection. Cette réaction locale récidivait à chaque injection pendant 25 jours consécutifs. Le 25^e jour, le lendemain de son 6^e pneumothorax, environ 15 minutes après la dose d'insuline du matin, éruption urticarienne généralisée avec prurit qui dura quatre heures. La dose du soir fut suivie également de la même réaction, avec, en outre, œdème des mains, des lèvres et des paupières.

Le lendemain matin avec une petite dose : réaction identique.

Dans la journée, après disparition des symptômes, dose similaire d'insuline d'une autre marque fut suivie 10 minutes après d'urticaire, prurit et œdème. Une dose d'essai, faite avec une autre insuline, ne donna aucune réaction; elle fut utilisée pendant les douze derniers mois sans aucune réaction locale ou générale.

L'auteur conclut que son malade n'était pas sensible à l'insuline comme on aurait pu le croire, mais à une certaine substance contenue dans les produits de certaines fabriques.

2) CANCER DU PANCRÉAS ET PANCRÉATITES CHRONIQUES
PSEUDO-CANCÉREUSES.

L'urticaire est si rarement signalée dans les observations qu'on peut admettre pour ces cas une simple coïncidence.

3) PANCRÉATITES AIGÜES.

L'urticaire ne fait pas partie de leur tableau symptomatique.

En résumé, si l'on parle des syndromes pancréatiques les mieux caractérisés, on doit conclure que les troubles graves de la fonction pancréatique ne se trouvent pas à l'origine de la maladie — urticaire.

CHAPITRE II.

L'urticaire chronique associée à des signes minimes d'insuffisance pancréatique.

Les cas ne sont pas très fréquents où l'urticaire coïncide avec des signes minimes d'insuffisance de la sécrétion pancréatique externe ou interne. Une élévation de la glycémie est exceptionnelle. Le plus souvent, l'analyse des selles ne montre aucune modification. Dans un cas par exemple où M. Paul CHEVALLIER soupçonnait une déficience du pancréas, M. GOIFFON n'a trouvé qu'une très légère diminution de la digestion des fibres musculaires, diminution qui dit-il, peut être considérée comme le stade tout initial de l'insuffisance pancréatique. Or l'urticaire datait de plus de 15 ans. Nous ne croyons pas qu'il faille forcer les faits en attachant de l'importance à des détails infimes. Pour dire que la sécrétion du pancréas est imparfaite, il faut qu'existent des signes, sinon gros du moins, assez nets.

M. Pr. MERKLEN insiste sur deux symptômes cliniques qui étaient bien marqués chez un malade :

a) Un état digestif fait de malaises, voir de quelques douleurs dans la zone abdominale supé-

et cela sans l'inappétence que présentent maints dyspeptiques stomachaux.

b) *La coloration claire et grisâtre*, quelquefois même blanche, des selles constitue un autre élément essentiel par l'atteinte du trouble lipasique qu'elle révèle.

Le *tubage duodénal* peut encore donner des renseignements importants; il n'est pas toujours facile de le faire dans de bonnes conditions.

Reste *l'analyse des selles* avec ses caractères classiques : stéarrhée, hypostéatolyse, grande imperfection de la digestion des fibres musculaires.

Deux observations mettent en évidence une insuffisance pancréatique légère mais nette.

OBS. I. — NATHAN (1919).

Urticaire et troubles généraux par ingestion d'œuf et de poisson. Signes fécaux d'insuffisance pancréatique. Guérison par l'extrait de pancréas.

Un jeune garçon de 8 ans présente une sensibilité exquise à l'œuf et au poisson. Dès qu'il prend un peu d'un aliment contenant de l'œuf, il est pris de troubles digestifs intenses et nausées, diarrhée abondante et fétide, etc. et d'éruptions érythémateuses surtout urticariennes. Cette urticaire dure depuis plusieurs semaines. On a dû supprimer complètement le poisson et l'œuf sous toutes formes. Toutes les médications ont été essayées : le chlorure de calcium; l'ostéopéptaine avait provoqué une crise anaphylactique grave. Examen physique du malade négatif. L'étude histo-chimique des fèces décèle une insuffisance pancréatique nette (hypostéatolyse, fibres musculaires abondantes et mal digérées).

L'opothérapie pancréatique, à la dose de 40 centigrammes par jour, amène un changement immédiat : les troubles di-

gestifs cessent, le poisson et les œufs introduits dans l'alimentation de façon progressive, sont à présent admirablement tolérés. A plusieurs reprises, l'opothérapie a été suspendue. Chaque fois reparait le syndrome anaphylactique lorsque l'enfant mange des œufs ou du poisson.

NATHAN ajoute que l'on ne peut invoquer que les accidents sont disparus par réaccoutumance progressive aux aliments nocifs, puisqu'ils réapparaissent dès que l'on suspend l'opothérapie pancréatique. « Le déficit pancréatique agit donc, dans le cas présent, par une transformation insuffisante de l'ovalbumine qui de ce fait garde ses propriétés anaphylactisantes ».

OBS. 2. — Pr. MERKLEN (1935).

Mlle M..., d'excellente santé habituelle commence à souffrir de violentes poussées d'urticaire sur tout le corps en Août 1934. Spontanément ou avec l'aide des médecins, elle essaya des régimes et des médications variées. Ce fut en vain.

La malade vient nous voir le 31 janvier 1935. L'urticaire persistait presque continue, généralisée au tronc et aux membres, n'épargnant pas non plus la face. Un attouchement léger de la peau était suivi de l'apparition d'une plaque urticarienne; de même, le froid accentuait la lésion. Et cela sans parler des poussées subintrantes de cause inconnue. C'est à peine si Mlle M... pouvait vaquer à ses occupations en toute tranquillité d'esprit. Durant ce mois de janvier étaient survenus des troubles d'aspect assez banal : nausées, vomissements réitérés, selles claires, malaises d'apparence gastrique se succédant les uns aux autres et occasionnant une réelle fatigue mais sans inappétence. Ils ne cédaient pas au régime lacto-végétarien le plus strict. Nous traitons tout d'abord le tube digestif à l'aide de moyens or-

dinaires, bismuth, alcalins, etc., sans changer le régime. En ce qui concerne l'urticaire, comme nous étions instruits de l'échec de nombre de tentatives, nous nous gardâmes de les renouveler et eûmes recours à des scarifications sur lesquelles nous étalions de la laristine, procédé qui nous avait parfois réussi au cours des crises d'asthme. Après 14 jours, l'échec s'avéra complet sur toute ligne.

Le 16 février, nouvelle visite de la malade. Nous reprîmes l'interrogatoire en insistant sur l'état des selles que cette dernière qualifiait de claires. Elles étaient en réalité grises, sans d'ailleurs que fut modifiée leur consistance. Cette teinte grise faisait penser à la coloration vraiment blanche observée chez des sujets non ictériques et attribuable à une diminution de l'activité lipasique du pancréas. Il était donc logique de se demander si dans l'espèce, un trouble de cet ordre n'était pas à invoquer. D'autant plus que l'expérience nous avait appris que maintes fois, des troubles digestifs, indûment rapportés à l'estomac, traduisent un état pancréatique. Dans ces conditions, nous prescrivons 2 cachets par jour de poudre de pancréas Choay, en ajoutant d'autre part de la viande grillée au régime. Les résultats ne pouvaient pas être supérieurs à ce qu'ils furent. Le 7 mars, la malade était en état de nous dire que ses vomissements et ses nausées avaient disparu après quelques jours, tandis que les selles reprenaient une coloration normale. Peu à peu, tout rentrait dans l'ordre, et en une quinzaine, l'état digestif était guéri. En même temps l'urticaire avait beaucoup diminué : poussées plus espacées et moins violentes.

Continuation du traitement jusque fin avril, quoique l'urticaire perdit peu à peu de son importance au point de finalement ne plus entrer en ligne de compte. Au début de Mai, rubéole qui mit fin aux ingestions de pancréas. Après cette maladie, la patiente ne connut plus de régime et ingéra notamment des œufs et du poisson sans retour d'urticaire.

En résumé, urticaire intense et continue qui résiste à de multiples traitements et à un régime végétarien; un état digestif spécifié par des selles grises permet au bout d'un cer-

tain temps de la rattacher à un trouble pancréatique. Traitement opothérapique. Guérison complète de l'état digestif et de l'urticaire.

Réflexions sur ces deux observations.

1° Le type de l'urticaire.

L'enfant de NATHAN présente une urticaire alimentaire typique. Les crises, qui prennent l'allure d'intoxication grave, sont déclenchées seulement par quelques aliments, et surtout les œufs.

Pour la malade de MERKLEN, il est difficile de faire une opinion définitive. Au premier abord, on pourrait croire que l'urticaire n'est pas digestive, puisqu'un régime strict n'empêche pas les poussées. Mais M. Paul CHEVALLIER a montré que seule « l'épreuve de la diète hydrique » est démonstrative; le régime lacté, qui avait été prescrit, entretient très souvent l'urticaire. On peut donc penser qu'il s'agit d'urticaire digestive.

2° L'effet du traitement pancréatique.

Dans les deux cas il fut merveilleux. Guérison complète — c'est-à-dire non réapparition de l'urticaire malgré l'ingestion des aliments autrefois nocifs — chez la femme; guérison incomplète chez l'enfant, qui voit réapparaître son urticaire dès qu'il cesse l'extrait pancréatique. Il serait intéressant de connaître la suite de l'observation : persistance de la guérison incomplète, reprise de l'urticaire

malgré la poursuite du traitement, ou guérison vraie après cessation ultérieure de l'opothérapie.

Déductions pathogéniques.

On pourrait penser que l'extrait pancréatique agit en remplaçant dans le tube digestif une sécrétion insuffisante. C'est l'opinion de M. Pr. MERKLEN qui écrit : « A moins d'aller à l'aveugle, il convient d'avoir motif à évoquer le déficit pancréatique à la base de l'urticaire ». Il ne semble pas que les effets du pancréas dans d'autres formes d'urticaire s'accomodent de cette explication.

SECONDE PARTIE

ESSAIS DE TRAITEMENT PANCREATIQUE DES DIFFERENTES URTICAIRES

CHAPITRE I.

Introduction.

1° L'insuffisance pancréatique n'a pas été recherchée dans tous les cas.

Le nombre des cas où l'insuffisance pancréatique a été recherchée est assez minime. On peut donc se demander s'il n'existait pas une déficience de l'organe. Il est cependant certain qu'on ne saurait mettre en cause une grande déficience, celle qui se reconnaît, ou au moins se soupçonne, par le simple examen clinique du malade et de ses fécès. Il ne pourrait s'agir de petite insuffisance, celle qui n'est décelée que par l'examen des selles.

Cette restriction n'est pas valable pour tous les cas. A la suite des travaux de ces dernières années sur les rapports de l'urticaire et du pancréas, notre

Maître M. Paul CHEVALLIER a fait analyser les selles de plusieurs urticariens chroniques : l'examen le plus minutieux n'a montré aucune anomalie ou, parfois, comme nous l'avons dit au chapitre précédent, une modification si minime qu'à l'état actuel de la science, on ne saurait en tenir compte.

2° *Classification des diverses variétés d'urticaire.*

Avec notre maître M. Paul CHEVALLIER, nous diviserons les syndromes urticariens de la façon suivante :

A. LES URTICAIRES ACCIDENTELLES AIGUES.

1° *Urticaires locales par poison pénétrant à travers la peau.* Le type en est l'urticaire par contact avec la face intérieure des feuilles d'ortie rouge.

2° *Urticaires générales dûes à des poisons ayant pénétré par voie parentérale.* Le type en est l'urticaire de la maladie du sérum.

3° *Urticaires générales dûes à des poisons non alimentaires ayant pénétré par voie digestive.* A ce groupe appartiennent la plupart des urticaires médicamenteuses.

4° *Urticaires générales par empoisonnement alimentaire.*

5° *Urticaires générales dont la cause reste introuvable.* A ce groupe appartiennent des urticaires fé-

briles (qu'on a considéré comme des maladies infectieuses), et des urticaires apyrétiques.

Parmi les urticaires aiguës accidentelles, celles qui, locales ou générales, guérissent habituellement en peu de temps, au plus quelques jours, n'ont qu'un intérêt minime; il ne semble pas que jusqu'à présent, on ait essayé de les guérir ou, mieux encore, de les prévenir par le traitement pancréatique.

Les documents ne sont nombreux que sur l'urticaire sérique. Il n'en existe que peu sur l'urticaire accidentelle de cause digestive. Il importe de noter que les intoxications alimentaires à manifestations urticariennes sont de deux ordres : les unes sont purement accidentelles; elles surviennent chez des sujets qui ne semblent pas prédisposés à l'urticaire; la crise provoquée par le poison ne se reproduit pas. Les autres atteignent des sujets qui, sans être des urticariens chroniques, ont déjà présenté à des dates éloignées, des manifestations urticariennes passagères « ils ont facilement de l'urticaire ». Les derniers syndromes se relient par tous les intermédiaires à la grande urticaire chronique et peuvent en être considérés comme la forme la plus atténuée.

B. LES URTICAIRES CHRONIQUES.

Les urticaires chroniques se divisent en urticaires digestives et urticaires non digestives. Les recherches récentes de M. Paul CHEVALLIER ont contri-

bué à opposer l'une à l'autre ces deux variétés, encore plus qu'elles ne l'étaient jusqu'ici.

1° *Urticaires digestives.*

Certains auteurs distinguent l'urticaire digestive de l'urticaire alimentaire. M. Paul CHEVALLIER a montré que les deux types ne représentent que les extrémités opposées d'une série ininterrompue et qu'ils possèdent les mêmes caractères essentiels.

Dans l'urticaire digestive, la poussée urticarienne est déclenchée par l'alimentation. Dans un grand nombre de cas, cette origine est si évidente que les malades l'ont signalée d'emblée au médecin. Tantôt un certain nombre d'aliments seulement provoque l'urticaire. Les plus communs sont : la charcuterie, les crustacés, les poissons s'ils ne sont pas extrêmement frais, les coquillages, certains fruits comme les fraises, etc., etc.

Tel malade sera sensible de préférence à tel aliment, un autre à un aliment différent.

Dans d'autres cas, les patients sont sensibles à tant d'aliments qu'en pratique ils ne peuvent à peu près rien manger sans avoir des crises d'urticaire.

A ce type alimentaire évident s'oppose le type alimentaire camouflé.

L'urticaire est bien digestive, mais au premier abord elle ne paraît pas alimentaire. La crise n'apparaît pas toujours à un temps déterminé après le repas; les malades racontent que les aliments qu'ils ingèrent n'ont pas d'influence sur la production de

leur crise. Cependant un interrogatoire serré permet de s'apercevoir que l'urticaire est déclenchée par l'alimentation.

En cas de doute, M. Paul CHEVALLIER a proposé l'épreuve de la diète hydrique. Les malades n'ingèrent que de l'eau pendant deux ou trois jours; l'urticaire alors disparaît complètement.

Les recherches de MM. Paul CHEVALLIER et Fr. MOUTIER ont montré que presque toujours, les urticaires chroniques digestives s'accompagnent d'une gastrite atrophique nette. Cette gastrite peut être intense et généralisée. Dans certains cas, elle reste minime ou localisée seulement au fundus ou à l'antrum; dans quelques rares cas, elle s'accompagne de gastrite mamelonnée. L'achlorhydrie y est presque constante même par l'épreuve de l'histamine de CARNOT.

L'urticaire digestive ne s'accompagne pas d'éosinophilie sanguine. Dans la majorité des cas, le nombre des éosinophiles est normal. Ce n'est qu'exceptionnellement que l'on trouve des chiffres minimes de 3 % par ex.

Le fer à hautes doses en est le médicament par excellence.

2° *Urticaires non digestives.*

Dans les urticaires non digestives, l'influence de l'alimentation est si parfaitement nulle qu'on peut mettre les malades au régime hydrique sans faire disparaître leurs crises d'urticaire. Ce sont le refroi-

dissement, l'effort, l'échauffement, l'émotion qui provoquent les crises. En somme, au lieu que l'urticaire puisse être supposé déclenché par des albumines ou d'autres substances venues de l'extérieur, les urticaires non digestives sont déclenchées par des substances comparables, mais qui se forment dans l'organisme lui-même lorsque celui-ci travaille de certaine façon.

D'après les recherches de MM. P. CHEVALLIER et F. MOUTIER, ces urticaires ne s'accompagnent pas d'atrophie gastrique. En revanche, elles s'accompagnent d'une éosinophilie sanguine nette, bien que généralement d'intensité modérée.

3° Les différents produits pancréatiques employés en thérapeutique.

La thérapeutique emploie la sécrétion interne, la sécrétion externe et les extraits totaux de pancréas (ces derniers contiennent très peu de sécrétion interne). En pratique, on ne doit considérer que deux groupes de produits : les extraits d'ilots de LANGERHANS ou insuline, d'une part, — le suc et les extraits totaux de la glande, d'autre part.

SÉCRÉTION EXTERNE DU PANCRÉAS.

Le pancréas sécrète principalement la trypsine qui digère les albumines, l'amylase qui digère les glucides, et une lipase qui digère les graisses.

1° *Extrait aqueux du pancréas. Pancréatine.*

La pancréatine est un extrait aqueux, préparé à froid, de pancréas (généralement de porc, parfois de mouton). C'est une poudre jaunâtre que l'on conserve à l'abri de l'air, de la chaleur et de l'humidité. Elle perd son activité quand on chauffe ses solutions au-dessus de 50° ou quand on la mêle à l'alcool fort, aux acides et alcalis concentrés, ou encore aux tanins et aux astringents. Elle agit en milieu alcalin.

La poudre se dissout incomplètement dans l'eau et l'alcool à 30°; on la prescrit de préférence en cachets d'un gramme.

La pancréatine peptonise 12 fois $\frac{1}{2}$ son poids de fibrine desséchée, saccharifie 100 fois son poids d'amidon-fécule desséchée à 38°, favorise l'émulsion des graisses et les saponifie.

Jusqu'à ces derniers temps, on ne l'avait recommandé que pour le traitement des troubles digestifs divers « où son utilité semble problématique » (formulaire ASTIER 1931). Cependant depuis POTAIN, on sait qu'elle favorise la digestion du lait aussi bien chez l'adulte que chez le nourrisson; elle est remarquable pour aider la digestion de l'huile de foie de morue. On l'associe souvent aux extraits aqueux (suc) du duodénum, qui semblent augmenter son action digestive. C'est sous cette forme qu'est présentée la pancréatine dans un certain nombre de spécialités pharmaceutiques. Pour le sujet qui nous occupe, il convient, afin de ne pas mêler les ques-

tions, d'éviter les produits qui ajoutent du foie et différents autres extraits ou des sels minéraux.

2° Poudre de Pancréas = Pancréas total.

Le pancréas broyé et desséché est prescrit en cachets, en tablettes, en pilules kératinisées. On kératinise pour éviter l'action du suc gastrique dont l'action destructive est admise, sinon démontrée. La poudre de pancréas n'est pas dosable; on ne peut faire avec elle les épreuves qui sont prescrites pour apprécier l'activité de la pancréatine. Ou, tout au moins, si l'on veut faire ces épreuves, il reste un poids important de poudre qui n'est pas soluble dans l'eau.

*3° Comparaison de la pancréatine
et de l'extrait total.*

En règle générale, l'action du pancréas total est moins grande que celle de la pancréatine; c'est là un fait sur lequel A. LEGRAND a bien insisté. Pour CHEVALLIER, l'action est surtout plus variable; le pancréas étant de teneur fermentaire très différente, les différentes poudres ne sont pas de qualités égales. Par des dosages et des mélanges, et sans doute souvent aussi par l'adjonction de pancréatine, certaines marques de fabrique échappent à cet inconvénient et fournissent des produits à peu près semblables entre eux.

M. A. LEGRAND, qui a une grande expérience du sujet, écrit : « La pancréatine, pour remplir le rôle

efficace qui lui est assigné, doit satisfaire à certaines conditions, à une activité déterminée, et répondre au titre total de 150, ainsi que l'exige le Codex. Une pancréatine à un titre total inférieur doit être rejetée : elle expose le praticien et le malade à de sérieux mécomptes et pourrait être tenue pour responsable des accidents les plus graves. L'extrait total desséché du pancréas ne peut être substitué à la pancréatine. Des essais faits avec l'extrait total de pancréas et avec un mélange, dans certaines proportions d'extrait total de pancréas et de duodénum ont donné dans certaines formes atténuées d'urticaire des résultats encourageants, mais inconstants, et aussi, chose importante, moins rapide et moins complets que la pancréatine ».

LA SÉCRÉTION INTERNE.

Depuis la fin du siècle dernier, on savait que le pancréas total contient autre chose que les éléments de sa sécrétion externe; GILBERT, LAFFITTE, l'avaient vu, à hautes doses, agir contre le diabète. Mais la thérapeutique endocrinienne pancréatique n'est entrée dans la pratique que depuis la découverte et l'isolement, par BANTING, BEST et Mc LEOD, de l'hormone des îlots de LANGERHANS, l'insuline. Comme elle est altérée par les sucs digestifs, on ne connaît pas encore de moyens de la donner par voie buccale sans lui faire perdre une très grande partie de son activité. Contre l'urticaire, l'insuline n'a pas encore été essayée qu'en injections sous-cutanées.

CHAPITRE II.

Le traitement pancréatique de la maladie du sérum.

La maladie du sérum est l'intoxication par un sérum étranger — généralement un sérum de cheval. Les propriétés toxiques sont pratiquement indépendantes des propriétés thérapeutiques pour lesquelles le sérum est employé. Cependant il semble bien que la préparation des animaux par certaines toxines les rendent plus toxiques que la préparation par d'autres toxines. Toutes choses égales d'ailleurs, le rôle de l'animal qui fournit le sérum est important : Il est d'observation courante que certains lots d'un même sérum sont moins toxiques que d'autres. La toxicité est due à des molécules protidiques : la maladie du sérum est une variété d'intoxication protéinique.

A qualité égale de sérum, la dose joue un grand rôle. On a parfois le tort d'oublier ce fait évident, parce qu'il peut être partiellement masqué par les prédispositions individuelles. Le facteur individuel a une importance considérable, comme dans toutes les intoxications et surtout les intoxications par les produits organiques.

Chez les sujets neufs, c'est-à-dire n'ayant jamais

reçu de sérum, l'intoxication peut manquer ou être si légère qu'elle passe presque inaperçue. Lorsqu'apparaissent les symptômes généraux, c'est généralement vers l'onzième jour après l'injection sous-cutanée. Dramatiques ou non, les accidents durent en règle 3 jours et disparaissent progressivement en ne laissant qu'une fatigue passagère.

Chez les sujets préparés, c'est-à-dire ceux qui ont déjà reçu du sérum, les manifestations générales manquent beaucoup plus rarement; elles sont plus précoces, parfois très précoces, et plus intenses, parfois très graves. Dans quelques cas se succèdent deux phases d'incidents, — très précoces avec manifestations locales et générales — et tardives, d'accidents généraux. Depuis les travaux de PORTIER et RICHET, on résume l'ensemble de ces faits dans le langage courant en disant que le sujet est anaphylactisé au sérum.

Exceptionnellement, certains sujets « neufs » se comportent comme des sujets « préparés ». Cette sensibilité peut être héréditaire ou acquise. La diathèse asthmatique, l'ingestion antérieure de viande crue de cheval, l'expliquent dans certains cas.

L'intoxication sérique se manifeste avant tout par de l'urticaire cutanée et sous-cutanée : urticaire vulgaire et œdème quinckiens, avec prurit intense. L'éruption est accompagnée d'arthralgies ou de gonflements articulaires, de gonflements ganglionnaires, de malaises généraux souvent intenses tous

phénomènes que M. Paul CHEVALLIER croit en grande partie en rapport avec une fluxion de type urticaire des différents organes.

OBS. 1. — LEGRAND.

Un malade qui fut blessé au cours de la guerre et reçut à cette époque une injection première de sérum antitétanique qui ne fut suivie d'aucun incident. Douze années plus tard, blessé une seconde fois, on lui fit une nouvelle injection de sérum antitétanique laquelle 5 jours après déterminait des accidents graves : urticaire géante généralisée, dyspnée, sueurs profuses, lipothymies. La pancréatine administrée immédiatement à la dose de 1 gr. 50 renouvelée une heure après, eut raison de tous ces troubles et à la 6^e heure, le malade s'endormait d'un profond sommeil.

Quatre ans après, ce même sujet se blessait de nouveau en marchant sur une pointe rouillée qui lui traversa la plante du pied droit. Le médecin qui le vit à ce moment voulut lui faire une injection de sérum antitétanique. Il refusa, se souvenant des accidents de seconde injection et ayant lu dans une revue que les accidents chez les sujets déjà sensibilisés pouvaient être mortels. Il vint me voir et accepta la troisième injection de sérum antitétanique. Mais j'exigeai la prise immédiate de deux grammes de pancréatine et de deux autres grammes, 5 heures après; cette dose de 4 grammes devant être continuée pendant huit jours et réduite à 3 grammes pendant les 10 jours suivants. Le malade ainsi traité ne présentait aucun trouble.

OBS. 2. — LEGRAND.

Enfant de 5 ans atteint pour la seconde fois de diphtérie et qui 2 ans avant avait reçu une injection curative de sérum antidiphtérique.

Le médecin appelé refuse malgré l'insistance des parents, de faire une nouvelle injection de sérum invoquant les ac-

cidents graves qui pourraient en résulter. Après mes conseils on donne en même temps que l'injection du sérum, de la pancréatine qui fut suivie pendant 15 jours. Les deux premières doses devant être administrées à 5 heures d'intervalle. Aucun accident. Tandis qu'à côté, un autre enfant, traité sans pancréatine, fit après la première injection des accidents graves d'urticaire et d'arthrite.

OBS. 3. — LEGRAND.

Mme H... se présente à la consultation avec une plaie suppurée de la jambe résultant d'une piqûre non définie. On fait le même soir une injection de sérum antitétanique. Trois jours après, la malade mange du jambon fumé, le lendemain du poisson, les deux jours suivants du saucisson et du pâté en croûte et à midi elle absorbe une ampoule d'hémostyl. Le soir même à 8 heures, une violente crise d'urticaire se déclare. Dyspnée, angoisse, pâleur de la face, hypothermie, œdème des lèvres, du nez et des paupières, exanthème recouvrant le corps de la tête aux pieds avec une démangeaison intolérable. On fait 4 cc. d'huile camphrée au 1/10^e et un lavement purgatif. Puis on donne la pancréatine.

40 heures après, la guérison est complète : le quatrième jour, la malade reprenait son alimentatoin habituelle, surtout carnée, tout en continuant l'usage de la pancréatine qu'elle cessa au bout de 3 semaines. Depuis, aucune crise n'a été constatée.

OBS. 4. — LEGRAND.

Un homme de 55 ans fut blessé à la tête. Il reçut, après pansement, une injection de sérum antitétanique. 5 jours après il fait un rhumatisme articulaire généralisé qui l'immobilise sur son lit et une violente crise d'urticaire avec prurit intense. On prescrit la pancréatine à la dose de 3 grammes par jour pendant 5 jours et en même temps, on formule un traitement antirhumatismal. Au bout d'une heure, le prurit s'atténue, à la 4^e heure, il disparaît, en même temps que l'érythème s'efface progressivement et à partir de

la 8^e heure, il n'y a plus trace d'urticaire. Les médications pancréatique et antirhumatismale : Phénacétine... 0,20 ctgs, aspirine 0,60..., magnésie calcinée... 0,20 pour un cachet, malgré la guérison, qui ne fut suivie d'aucune récurrence, furent continuées à doses moindres, 2 gr. 50 de pancréatine et 2 cachets pendant les 10 jours suivants.

OBS. 5. — LEGRAND.

Jeune fille de 18 ans nerveuse, arthritique, sujette aux érythèmes et ayant un état intestinal défectueux. Elle porte une série de blessures : à la tête, au bras droit, et au membre inférieur droit.

Après pansement, je fais une injection de sérum antitétanique. Le 3^e jour, on constate une urticaire répartie sur toute la surface du corps. La pancréatine est immédiatement donnée à la dose de 3 grammes par jour. Le lendemain, 4^e jour après l'injection, un rhumatisme polyarticulaire aigu et très douloureux l'immobilise.

Au traitement pancréatique, on adjoint, comme dans le cas précédent, la médication antirhumatismale à la dose de 4 cachets par jour. L'urticaire guérit en 13 heures, le rhumatisme en 6 jours. Les 2 médications furent continuées à dose réduite pendant les 10 jours suivants. La guérison ainsi obtenue fut définitive.

OBS. 6. — LEGRAND.

Une femme de 41 ans est blessée à la jambe droite. La plaie ayant été en contact avec le sol, on injecte 15 cc. de sérum antitétanique.

Le sujet est nerveux, arthritique et a déjà eu antérieurement une crise d'urticaire alimentaire traitée et guérie en 12 heures par la pancréatine à la dose de 2 grammes par jour. Sans attendre les manifestations sériques, je donne la pancréatine à la dose de 3 grammes. Le 3^e jour, une plaque d'érythème apparaît, comme dans l'urticaire sérique, autour du point d'injection, plaque large de 10 cm., mais ne présentant ni chaleur, ni prurit.

J'élève la dose de pancréatine à 3 gr. 50 et 24 heures après, l'érythème disparaît sans laisser de traces; je fais ensuite continuer le traitement à la dose de 3 grammes. Vers la fin du 3^e jour, environ 6 heures après l'apparition de l'érythème, des douleurs vagues se font sentir dans la région dorsale, puis peu après, se précisent gagnant progressivement les épaules, les coudes et les poignets. La médication antirhumatismale fut immédiatement mise en œuvre, 4 cachets par jour pendant les 3 jours qui suivirent : les douleurs s'atténuèrent rapidement et le 4^e jour, elle vaquait à ses occupations, ressentait seulement quelques douleurs erratiques. Le 8^e jour, après avoir mangé du jambon, une nouvelle plaque d'érythème, sans démangeaison, apparaît à la même place que la première. Renforcement de la dose de pancréatine et 3 heures après, tout rentre dans l'ordre : la guérison est définitive. Les 2 médications sont continuées. 3 grammes de pancréatine et 2 cachets pendant encore 10 jours.

OBS. 7. — LEGRAND.

Un malade à la suite d'une blessure obtient une injection de sérum antitétanique. 15 ans après, à l'occasion d'un nouvel accident, obtient une autre injection de sérum. Soumis immédiatement à la pancréatine, il n'eut aucune réaction. Le 5^e jour, n'ayant plus de médicament, il abandonne le traitement, mais le 8^e jour, il eut une crise d'urticaire qui fut calmée en moins d'une heure par la prise de 1 gr. 50 de pancréatine qui, continuée pendant 12 jours, évita tout retour offensif.

OBS. 8. — BLECHMANN ET LECOQ.

Une enfant de 6 ans, sujette à l'urticaire et à l'acétonémie, est atteinte de diphtérie, 2 mois après des oreillons graves compliqués de pancréatite. Très rapidement, les injections de sérum purifié provoquent des réactions locales de plus en plus intenses; la fièvre reste élevée; des éruptions urticariennes polymorphes apparaissent et se généralisent. Les ganglions deviennent intumescents, les articulations s'en-

flamment. La petite malade prend l'aspect typhique avec adynamie, ballonnement du ventre, diarrhée, grosse rate. L'hémoculture révèle la présence de paracolibacilles. On institue alors un traitement comprenant de l'hyposulfite de magnésium et l'extrait pancréatique; en 48 heures, le tableau change du tout au tout. Les phénomènes s'amendent, aussi bien les accidents sériques purs que les signes pseudotypiques.

Après 4 jours, l'enfant est guérie.

En collaboration avec CASSOUTE et LEGRAND, H. VIOLE et MONTHUS précisent l'action prophylactique de la pancréatine dans la prévention. Cette étude a porté sur plus de cent observations cliniques, principalement sur des enfants atteints de diphtérie ou de pneumococcie.

Une heure avant la première injection de sérum, les malades ont ingéré une forte dose de pancréatine pure du Codex (2 gr. chez l'enfant, 4 gr. et plus chez l'adulte). Cette dose doit être continuée journellement pendant 18 jours au moins. En effet, si la médication est suspendue plus tôt, les accidents quoique nettement retardés, surviennent néanmoins.

Les résultats furent les suivants :

- 62 % de réaction nulle;
- 22 % de réaction fruste ou légère;
- 10 % de réaction moyenne;
- 6 % de réaction forte.

Chez l'adulte, l'échec est à peu près constant; les auteurs se demandent s'ils ont donné assez de pancréas. Chez l'enfant, la pancréatine apparaît comme un des meilleurs prophylactiques.

Ces observations démontrent que la médication

pancréatique est, au moins en règle générale et surtout chez l'enfant, admirable dans la maladie sérique.

Le pancréas est à la fois curatif et prophylactique.

Curatif, il agit très rapidement, à condition d'être donné à doses élevées. Il peut arriver que les accidents reprennent si l'on cesse trop tôt le médicament. Aussi, A. LEGRAND conseille-t-il de le continuer beaucoup plus longtemps que ne dure d'habitude la maladie sérique. « Administrer la pancréatine dès le début des accidents. La durée du traitement ne peut être inférieure à 18 jours. Doses élevées pendant les 8 premiers jours (3 grammes par jour chez l'adulte; chez l'enfant de 4 ans, 1 gramme à 1 gramme, 20). Doses réduites les 10 jours suivants (2 grammes par jour chez l'adulte, 0 gr. 80 chez le jeune enfant) ». (LEGRAND).

A. LEGRAND conclut : « Dans tous cas, et aussi dans beaucoup d'autres, les résultats ont été identiques. La guérison de l'urticaire est obtenue en moins de 15 heures et le rhumatisme en moins d'une semaine. Sans pancréatine les choses s'arrangent moins facilement et il n'est pas rare qu'un rhumatisme sérique dure des mois et quelquefois plus d'une année, laissant des séquelles dont l'intéressé se débarrasse bien difficilement ».

Prophylactique, le pancréas empêche l'apparition des accidents chez les sensibilisés. « Si possible donner la pancréatine une ou deux fois avant l'injection de sérum. En cas d'urgence, la donner en même

temps que l'injection. Celle-ci sera faite lentement et autant que possible chez des sujets à jeun ou chez lesquels la digestion est terminée. » Bien entendu, on continue la pancréatine.

Déduction pathogéniques.

Le succès du pancréas dans la maladie sérique permet-il d'invoquer une action intestinale ? oui, si l'on admet que l'action thérapeutique est indirecte. Il s'agirait en réalité d'une variété de peptonothérapie, les sucs contenus dans les extraits médicamenteux se contentant de transformer les protides contenus dans l'intestin et de permettre une absorption curative et prophylactique. Cette explication, toute gratuite, se heurte à ce fait — qui mériterait d'ailleurs d'être confirmé et précisé — que la pancréatine agit même si le malade est soumis à une diète complète. Plus plausible, en l'état actuel de nos connaissances est l'hypothèse proposée par A. LEGRAND : les diastases de la pancréatine « pénètrent dans le plasma sanguin, déterminent une suractivité des diastases propres du plasma (dont on sait l'existence) et en particulier les diastases de défense d'ABDERHALDEN; puis, par protéolyse continue, détruisent les protéines hétérogènes en les amenant par dégradations successives au stade amino-acide, non toxique n'ayant plus d'action anaphylactisante, et rétablissant ainsi l'équilibre humoral ».

On peut trouver cette théorie hasardeuse et simpliste : si on ne l'adopte pas, il faut bien reconnaître qu'on n'en a pas d'autre à proposer.

CHAPITRE III.

Le traitement pancréatique des urticaires digestives.

A. URTICAIRES DIGESTIVES AIGUES.

OBS. I. — LEGRAND.

Urticaire aiguë causée par les fraises. Après 4 jours de régime et de traitement classique chlorure de calcium, NaBr., etc., le malade revient avec une urticaire géante accompagnée d'un prurit intense. Après 36 heures de pancréatine, la guérison est obtenue.

Cette observation n'est pas très démonstrative parce que l'urticaire alimentaire aiguë occasionnelle guérit souvent très vite. Nous ne connaissons pas d'autres cas traités par le pancréas, qui soient survenus chez des individus non habituellement sujets à l'urticaire. Il ne nous paraît pas que l'étude des intoxications occasionnelles naturellement fugaces ait un grand intérêt.

B. URTICAIRES DIGESTIVES CHRONIQUES.

Les deux observations précédemment citées de NATHAN et de MERKLEN où l'urticaire s'accompagnait

d'un déficit pancréatique net, pourraient être citées ici. Il en est de même de l'observation de BLECHMANN et de quelques autres, où la maladie sérique survint sur un fond d'urticaire digestive constitutionnelle.

OBS. 1. — LEGRAND.

« Enfant de 7 ans sensible à différents aliments : chocolat, poissons variés, charcuterie, viande de porc salée, fumée, fraises, bananes, oranges. L'ingestion de ces différents aliments était toujours suivie d'une crise d'urticaire et d'une violente démangeaison et qui durait de 12 à 18 heures. On fait prendre après chaque repas une dose de pancréatine pure; pendant ce traitement qui dura une semaine, il ne survint aucune crise. La semaine suivante, on continua l'usage de la pancréatine et on fit absorber des aliments susceptibles de provoquer l'urticaire; du chocolat deux fois par jour et en plus, aux deux repas, des aliments que l'on savait nocifs. Pendant tout le temps que l'enfant prit de la pancréatine, il n'eut ni éruption, ni démangeaison ».

Il semble résulter de cette dernière phrase que l'enfant ne fut pas suivi ou que l'urticaire reparu après que le traitement fut cessé.

OBS. 2. — LEGRAND.

Mr. H..., après l'injection de viande de porc est pris d'une violente crise d'urticaire présentant tous les signes classiques et surtout une démangeaison insupportable. On prescrit le chlorure de calcium, ergotine, KBr, valériane, alcalins, purgations répétées et un régime alimentaire sévère. Aucune amélioration. Au traitement précédent, on substitue celui de la peptone; aucun résultat. Le prurit s'accroissait. L'évolution se poursuit des mois (l'auteur ne donne pas de précisions, mais parle d'un séjour à l'Hôpital LARIBOSIÈRE). On prescrit encore du bicarbonate de soude à la

dose quotidienne de 10 gr. pendant 10 jours; aucun soulagement. On donne alors de la pancréatine et 48 heures après, il était complètement guéri. La pancréatine fut continuée pendant 1 mois et depuis, le malade a repris son alimentation habituelle sans observer de récurrence.

Dans un mémoire récent (1935), R. W. DELGOETZ, P. E. DELGOETZ et J. WITTCKIND, étudient l'action du pancréas (extrait glycérimé de glande totale fraîche) sur un certain nombre d'affection qu'ils attribuent à l'allergie, — c'est-à-dire l'intoxication — alimentaire. A côté de certains eczémas, de migraines, d'indigestions, de rhinites, de rhumes de foin et d'asthme, se trouvent un certain nombre d'urticaires vulgaires et d'œdèmes de Quincke. Sur 280 malades, 143 ont suivi très correctement le traitement : 10 % ne furent pas améliorés, 90 % furent améliorés ou très améliorés.

Traitant de façon systématique les urticaires digestives par le fer, M. P. CHEVALLIER n'a pu mettre à notre disposition d'observations originales, puisque la plupart des malades sont guéris par de hautes doses de fer. Depuis quelques mois, il a commencé d'associer le pancréas au fer chez les urticariens digestifs, dont le traitement martial ne faisait pas disparaître complètement les poussées urticariennes. Dans deux cas, il a ainsi obtenu une disparition complète des accidents; mais les résultats sont trop récents pour que l'on puisse affirmer la guérison.

CHAPITRE IV.

Le traitement pancréatique des urticaires chroniques non digestives.

Les travaux sur ce sujet sont peu nombreux. La plupart des auteurs d'ailleurs ne s'attachent pas à distinguer de façon nette l'urticaire digestive de l'urticaire non digestive.

En 1932, GOUGEROT écrivait que dans les urticaires autotoxiques ou dont la cause reste inconnue, l'opothérapie pancréatique était très recommandable. M. Paul CHEVALLIER distingue les effets immédiats et les effets tardifs.

EFFETS IMMÉDIATS. — Nuls dans certains cas, ils sont généralement médiocres; *parfois, ils apparaissent excellents* : une malade, dont nous résumons ci-dessous l'observation, était venue spécialement remercier le docteur de lui avoir, enfin, indiqué un médicament actif.

EFFETS TARDIFS. — Même si pendant quelques jours ou quelques semaines la guérison a paru assurée. l'urticaire revient, aussi intense et répété; à ce moment, le pancréas ne paraît plus guère avoir d'effet.

Ces conclusions ne sont que provisoires. Certains

malades n'ont pas eu de pancréas à assez hautes doses ni assez longtemps et d'autres n'ont pas été revus après la rechute d'urticaire et la nouvelle prescription de pancréas.

Actuellement, on sait que l'action curative peut être nulle dans certains cas; mais que dans d'autres, le pancréas autorise de grands espoirs.

Jusqu'ici, le pancréas a été essayé systématiquement dans 12 cas chroniques. Nous ne rapportons que ceux où les malades ont pu être examinés complètement et suivis un temps suffisant.

OBS. 1. — Paul CHEVALLIER.

Rig... Geneviève, 31 ans. Urticaire depuis l'âge de 14 ans. Père âgé de 72 ans, robuste et bien portant. Mère diabétique, artérioscléreuse, emphysémateuse, sujette à des phobies récidivantes, souffrant du foie, mais digérant bien.

L'urticaire est exagérée par les règles (surtout avant; la veille des règles il n'est pas rare que la malade ait des évanouissements). Elle est déclanchée par une joie ou une contrariété, le vent et le soleil; elle apparaît aussi presque immédiatement lorsque la malade court, monte vite un escalier, etc. Enfin; sans raison apparente les aliments aussi ne paraissent avoir aucune nocivité. L'organisme vénérien n'a aucune influence nocive. Un jour, la malade étant venue à pied, nous assistons à une (petite) crise d'urticaire depuis son début jusqu'à sa fin; elle a duré en tout 40 minutes environ. D'abord, la face interne des membres supérieurs, puis les faces externes et le tronc, se couvrent de papules blanches, aplaties et très saillantes, larges de 2 à 3 millimètres environ, puis ces papules s'élargissent, prennent un contour moins régulier; elles sont serrées dans les régions les premières atteintes. La comparaison de la malade est exacte : on dirait qu'elle a été frottée d'orties. Pendant les 20 premières minutes, aucun érythème; puis érythème qui envahit

progressivement. Devenues rares les papules s'affaissent de plus en plus; elle ont alors en partie conflué et sont rouges. En même temps, sensation de défaillance générale; au début angoisse cardiaque qui s'atténue peu à peu. Enfin, quelques tremblements. La rougeur persiste encore avec un peu de gonflement irrégulier. La malade se lève éreintée; le prurit a disparu.

Il existe deux sortes de poussées. *Les petites poussées* sont analogues à celle qu'elle nous montre ce matin; elle est survenue après une émotion minime; elle a démangé fort pendant la nuit et le grattage a été violent. L'éruption est actuellement formée surtout de petites papules rouges disséminées sur les membres supérieurs et le tronc, papules qui ne démangent pas. Derrière les épaules, aux fesses..., se retrouvent des plaques typiques d'urticaire. *Les grandes poussées* s'annoncent par une vive chaleur, des picotements à l'abdomen; le cœur bat très vite, le pouls bondit. Si la malade peut se déshabiller, les phénomènes s'atténuent; sinon survient une lipothymie avec perte de connaissance. A ce moment, la malade est recouverte des pieds à la tête, (sauf sur les doigts) de boursoufflures blanches entourées de rose. La chaleur intense dure trois quarts d'heure à une heure, puis claquements de dents pendant une demi-heure, enfin grande lassitude tout le reste de la journée. L'éruption s'atténue assez rapidement et après une heure ou deux, il ne reste plus que de petites plaques rouges. Pendant 2 ou 3 heures, la peau, a remarqué la malade, est pourtant vilaine, terne et grisâtre. Les démangeaisons sont surtout vives à l'abdomen, aux aisselles, au cou, et de façon générale, aux régions où la peau est fine.

Ces crises intenses et courtes ont une particularité rarement vue dans l'urticaire; *elles sont immunisantes*, comme le sont les chocs anaphylactiques les plus typiques. Voici un exemple, que nous raconte la malade. Elle va au casino et commence à danser. Presque aussitôt elle sent ses jambes lourdes, puis la crise se déclanche, généralisée; après une heure, l'urticaire a disparu; la malade se repose un peu; et tout le reste de la nuit, elle danse impunément. Lorsque la

crise est finie, précise la patiente, elle « peut tout faire » tout ce qu'elle n'aurait pu faire avant; elle est fatiguée, mais elle est préservée pour un temps qui va de 2-3 heures à 12-18 heures.

Premier examen 3 mai 1935. Digestions bonnes. Cependant la malade a des pesanteurs post-prandiales et doit s'étendre une demi-heure aussitôt le repas fini; l'ingestion de liquide pendant le repas augmente les pesanteurs. Ictère à l'âge de 18 ans; après cet ictère, la malade fut examinée par le Dr MOUTIER qui ne trouva rien à l'estomac, et, en raison de la nervosité, fit mesurer le métabolisme basal qui fut normal. Actuellement dents, langue, forme de l'estomac normaux. Les matières sont souvent pâles; elles sont moulées et lourdes (elles tombent toujours au fond de la cuvette). La malade a parfois un peu de bile dans la bouche le matin et quelques douleurs dans la région hépatique. On ne sent pas la vésicule et dans la région, la pression, même forte, est indolore. En revanche, on détermine *au-dessous de l'ombilic* une très légère douleur. La malade est habituellement constipée; lorsque, sous l'influence de petits laxatifs, les selles sont normales, il n'existe plus aucune douleur spontanée.

Périphlébite en novembre 1934 après une angine avec éruption de boutons; on voit à la partie interne du tiers supérieur de la jambe gauche des veines dilatées entourées d'une teinte jaune d'ecchymose finissante.

Formation à 13-14 ans. Règles toutes les 3 semaines; l'avance s'exagère à l'occasion d'émotions. (la gastroscopie a fait venir les règles 8 jours trop tôt). Les 3 ou 4 premiers jours, hémorragie très abondante, puis quelques jours d'écoulement sanguin minime. Jusqu'au mariage, vives douleurs le premier jour des règles. Jamais de grossesse. Utérus et annexes normaux. Système nerveux normal. Emotivité extrême : nous n'avons jamais vu de plus érythème pudique que chez cette malade. Vive activité intellectuelle. Femme brune, assez grande, bien en chair.

Aucune adénopathie. Rate normale à la percussion. Cœur, etc., normaux. Tension artérielle 12-7 au Pachon.

SANG : Globules rouges, 4.112.000; hémoglobine, 90; valeur

globulaire, 1,09; forme des hématies : normale en général, quelques hématies allongées; taille, couleur et colorabilité normales; réticulocytes, 1 %. Plaquettes 200.000, normales. Leucocytes 8.600. Neutrophiles 60,5 (Arneth 10, 33, 43, 14, 0), granulations normales. Eosinophiles 2,5. Basophiles 2. Lymphocytes 3,5 (5,5 petits). Monocytes 21,5 (14 sans grains azur). (Temps de saignement allongé : 6 minutes en grosses gouttes, 16 minutes si l'on compte les petites gouttes très peu colorées.

SUC GASTRIQUE D'HISTAMINE : sécrétion abondante. Présence d'HCl; acidité libre 1,7; acidité totale 2,4; ch. total 2,9. *Gastroscopie*, 27 mai 1935. Muqueuse normale de teinte et d'aspect, plis normaux, aucune fragilité. La face postérieure du fundus présente un *soulèvement anormal*; au sommet de la zone soulevée la muqueuse est *beaucoup plus pâle*.

Ce soulèvement est dû à un œdème localisé. Les selles sont moulées, brunes, alcalines; les graisses sont parfaitement digérées; il n'y a ni cellulose digestible, ni amidon; seules les fibres musculaires sont assez mal attaquées, ayant pour la plupart gardé leurs angles et les stries, ce qui est un des signes précoces de l'insuffisance pancréatique; stagnation colique droite probable (*entamæba coli* très nombreux), (D^r R. GOIFFON). Les épreuves du Kyste hydatique (CASONI, WEINBERG), sont négatives.

Tous les traitements possibles ont été faits; la malade a même eu recours à l'homéopathie dont les préparations ont, dit-elle, provoqué des malaises. Le premier traitement essayé par le D^r P. CHEVALLIER a été martial (4 à 6 gr. de fer par jour) : aucune intolérance mais aucun résultat.

Le 16 Juin 1935, le pancréas à fortes doses (12 cuillerées à café par jour de Pancréastase granulée). Le 3 juillet, la malade vient nous dire qu'elle est guérie. En réalité, elle exagère un peu. Car si depuis 8 jours elle n'a pas eu de crise, le déshabillage a fait apparaître sous nos yeux, en particulier aux faces externes des mains, de petites macules rouges; ces petites macules rouges, qui ne démangent pas du tout, sont l'équivalent d'une crise d'urticaire et c'est ainsi, nous dit la malade, que se sont toujours présentées les crises

très atténuées. On peut donc admettre une presque guérison. La malade mange bien; elle mange en particulier des œufs, étant très gourmande d'entremets.

On prescrit de continuer le traitement, en reprenant café et thé afin de voir leurs effets. L'essai du café est malheureux : les crises reprennent; elles cessent dès qu'on le supprime.

Le flacon de suc pancréatique étant fini, le malade cesse ce médicament et continue le chlorhydrol. Pendant un mois, tout est parfait : aucune crise; « la malade nous bénit ».

Le 2 ou 3 août, bien que l'acide chlorhydrique soit continué, les crises reprennent. Ces crises ont les mêmes caractères que les précédentes : elles surviennent « alors qu'on s'y attend le moins », parce que la malade a été frappée par un rayon de soleil, qu'elle a marché vite, qu'elle a ébauché une discussion avec son mari ou a appris une bonne nouvelle, etc. Cependant elles sont moins fortes, « elles ne gênent plus le cœur ».

Le 23 août, on redonne des extraits de pancréas (poudre de pancréas Vital 8 gr. par jour). Le 30 août, la malade pendant la dernière semaine, « n'a jamais eu autant de crises » bien qu'elle ne prenne ni café ni thé; il est vrai qu'elle est dans la période prémenstruelle et est, comme toujours en pareille occurrence, d'une extrême nervosité. Les crises sont relativement petites (généralisées, mais sans phénomènes lipothymiques); elles sont subintrantes. On redonne la première préparation qui avait paru réussir (suc pancréatique mêlé de suc intestinal). Le 8 septembre 1935, échec complet du traitement.

OBS. 2.— Cons... Simone, 43 ans, vendeuse. 17 juin 1935. Œdème de Quinke depuis un an et demi environ. A intervalles de quelques semaines, apparaissent avant ou après les règles, mais sans cause alimentaire, de grosses tuméfactions localisées presque toujours à la face, derrière les oreilles, sous les yeux. Chaque poussée dure 8 à 10 jours; elle est donc fort longue; elle a un maximum très vite atteint, elle reste stationnaire puis décroît lentement. Lorsque nous

voyons la malade pour la première fois, en Juin 1935, l'œdème occupe l'œil droit : il est léger à la paupière supérieure, la paupière inférieure est au contraire très gonflée et ce gonflement s'étend en bas presque à la narine. On remarque la couleur rouge sombre de la peau qui n'est pas la plus habituelle dans l'œdème de Quincke; mais la peau ne présente pas en même temps d'éléments urticariens.

De façon constante, la malade digère mal. Peu de temps après avoir mangé, elle ressent une pesanteur épigastrique; elle a des aigreurs, et parfois, deux à quatre heures après le repas, rejette des aliments ou de la bile. *Suc gastrique d'histamine* : sécrétion moyenne. Présence d'HCl; acidité libre 1,9; acidité totale 2,3; chlore total 4,5; donc sécrétion chlorique normale ou exagérée.

Glossite losangique médiane typique. Lépothrix axillaire dicret. Le reste de l'examen ne décèle aucune particularité. Nervosisme modéré.

SANG : Globules rouges 4.392.000; hémoglobine 85; Vgl. 0,96; Aspect normal des hématies; réticulocytes 0,5 %. Plaquettes 296.000, normales. Leucocytes 6.600. Neutrophiles 70 % (Arneth 10, 33, 43, 12,2), gran. normales. *Eosinophiles* 5. Basophiles 1. Lymphocytes 7 (dont 4,5 petits). Monocytes 17 (dont 9,5 sans grain azur). WASSERMANN et autres réactions négatives. Urée sanguine 0,40.

Deux gastroscopies sont faites le 24 Juin et le 1^{er} juillet 1935; elles montrent avec une muqueuse normale, un admirable œdème de Quincke de l'estomac, qui diminue lors du second examen.

Un traitement ferrugineux relève l'état général, mais, est sans action sur l'œdème de Quincke.

Le 23 août, on commence la poudre de pancréas (3 gr. par jour). Disparaissent les vomissements apparemment sans cause, qui survenaient tous les 2 et 3 jours (probablement dûs à un œdème Quinckien de l'estomac). Les crises cutanées ont disparu jusqu'en décembre 1935. Ce mois, l'œdème est revenu avant et après les règles et chaque poussée a duré trois jours. La malade avait cessé le pancréas depuis fin octobre. Il est à noter que les crises spontanées de cette

malade surviennent à intervalles assez éloignées (parfois 2 à 3 mois), mais durent longtemps (plusieurs jours à plus d'une semaine).

Le 20/1/1936, on redonne du pancréas.

OBS. 3. — Ver... Antoine, 65 ans, maître d'hôtel. 31 décembre 1935. En février 1935, prurit modéré. En mai, apparition brusque sans cause apparente de l'urticaire en tâches erythémateuses très prurigineuses; l'éruption apparaît et disparaît de façon capricieuse, le jour et la nuit. Le malade est traité en vain dans différents hôpitaux.

En décembre 1935, éruptions revenant sans cesse, prurit violent empêchant le sommeil. Il s'agit d'une urticaire d'aspect un peu inhabituel; il semble y avoir association de prurigo papuleux disséminé et d'urticaire rose.

Le prurigo papuleux disséminé est permanent; il est caractérisé par de petites papules, toutes décapitées par le grattage, éparses en nombre modéré sur tout le corps. L'urticaire est intermittent bien que les poussées sont très fréquentes et parfois incessantes; il est formé de plaques très légèrement saillantes de 0,50 à 1 fr., à contours nets mais irréguliers, qui sont séparés ou confluent en assez vastes plaques; la surface est rose vif, parfois centrée par une zone blanche un peu surélevée; chaque éruption dure une demi-heure à 3 heures et est habituellement formée d'un nombre restreint d'éléments (5 à 10) sur les membres, le dos et la poitrine; le prurit est très vif. Il y a souvent 3 à 4 poussées par 24 heures. Tous les organes sont normaux. Digestions excellentes. Face rouge. Pas de signes d'alcoolisme bien que des excès aient été faits autrefois.

SANG. — 3. 1. 1936. Globules rouges 5.280.000, hémoglobine 100, Vgl. 0,94. Plaquettes 248.000. Gl. Bl. 9.000. Neutrophiles 62,5 (Arneth 12, 43, 31, 12, 2).

Eosinophiles 5. — *Basophiles* 0,5. *Lymphocytes* 3,5 (0 petites) *Monocytes* 28,5 (4 à gran.). W. négatif.

L'examen gastrique fait ressortir un contraste entre une achlorhydrie *persistante* et une muqueuse gastrique tout à fait normale.

Suc gastrique d'histamine, 4/1/1936 : HCL libre 0,6, acidité totale 0,9, CHL total 3,5, 17/3/36 : 2 mois et demi après HCL libre 0, ac. totale 0,9, CHL total 3,6.

GastroscoPie 13/1/1936. Estomac rigoureusement normal à plis admirablement développés.

Tous les traitements ont échoué jusqu'ici (début Mai 1936). Avant l'entrée du malade à l'hôpital Cochin, avait été essayé en vain : l'autohémothérapie, l'hyposulfite de soude intraveineuse, la dermosplénine, les peptones préprandiales, le manganèse et les hyposulfites buccaux. Dans le service du Dr Paul CHEVALLIER ont échoué : fer à très hautes doses, les extraits pancréatiques à moyennes et à hautes doses, l'insuline (5 unités matin et soir en injections), le chlorure de sodium, le chlorure de calcium, l'éphédrine, l'acide ascorbique, l'intradermothérapie histaminique, le régime déchloruré, le neptal etc... Sauf l'histamine qui n'a pas été poursuivie en raison d'une très vive réaction locale et générale (bien que la dose injectée dans le derme ait été extrêmement minime), toutes les autres médications ont été essayées un temps suffisant (15 à 20 jours).

Un phénomène s'est produit, qui a été constaté à l'hôpital Cochin et que le malade avait signalé dès son entrée au sujet des traitements déjà tentés : *Au début de la plupart des médications se produit une amélioration légère mais nette, mais elle ne persiste pas* même si l'on fait varier, et en particulier si l'on augmente les doses du médicament. La plus longue amélioration a été avec la poudre de pancréas total : après 4 jours à 4 gr. par jour, très nette amélioration (démangeaisons moins violentes et surtout moins fréquentes; sommeil possible); 6 gr. ne font pas gagner du terrain; ni 8 gr.; l'urticaire est revenue à peu près identique; on redescend à 4 gr.; en vain. Le fer (6 gr. par jour) a fait diminuer le prurit et revenir le sommeil; mais l'amélioration a été légère et n'a duré que 5 à 6 jours. L'insuline n'a eu aucune action (5 unités matin et soir). Les autres médications ont donné des résultats de même ordre.

CHAPITRE V.

Le traitement insulinique des urticaires chroniques.

A priori, le traitement insulinique est illogique, pour deux raisons. L'hyperglycémie, et plus encore, l'acidose, sont exceptionnelles chez les urticariens. JOLTRAIN, qui recherche l'hyperglycémie dans ses belles études sur le plasma des urticariens, ne l'a jamais trouvée. Dans les cas que M. Paul CHEVALLIER a fait examiner au hasard, la glycémie était normale...

« L'un des obstacles les plus grands au traitement prolongé des diabétiques par l'insuline est l'apparition d'accidents toxiques à manifestations urticariennes. Il semblerait donc paradoxal de traiter l'urticaire par l'insuline, si nous ne savions qu'en l'état actuel de notre ignorance, les idées les moins logiques peuvent engendrer des résultats féconds. Dans les connaissances fragmentaires de physiologie normale et pathologique que nous possédons, il ne serait d'ailleurs pas difficile de trouver une justification du traitement insulinique (expérience de Santenoise sur l'action de l'insuline sur le pneumogastrique, doctrine homéopathique des similaires curateurs, méthode de désensibilisation, etc, etc). Je ne m'occu-

perai pas de la question théorique car j'avoue ne rien comprendre à ce que j'ai observé, et mon premier succès est dû au hasard; je veux dire que j'avais prescrit l'insuline en désespoir de cause chez une malade qui me suppliait de tout essayer » (Paul CHEVALLIER 1932).

« Certains auteurs, écrit JOLTRAIN, ont préconisé l'insuline à petites doses dans l'urticaire, à condition bien entendu d'avoir soin pour éviter les accidents d'hypoglycémie, de soumettre au préalable le malade à une alimentation sucrée ». Nous n'avons pas retrouvé les noms ni les observations de ces précurseurs.

JOLTRAIN, en 1930, ne confirme pas les espérances qu'avait fait naître le traitement insulinique. « Dans un seul cas, l'action nous a paru d'abord favorable; mais de nouvelles poussées se sont produites dès qu'à cessé l'emploi du médicament. Dans trois cas, au contraire, l'insuline a paru amener une recrudescence des placards; il nous a semblé que l'urticaire se localisait plus particulièrement au niveau des points injectés. Nous avons cependant eu soin d'employer une endopancrine fournie par AMBARD et spécialement désalbuminée » ¹.

(1) Dans leurs « Studien über Zuckerbelastung und Diastasebestimmung im Blut bei Hautkrankheiten », (Arch. Dermat. u. Syph. BD 167. H3. 1933), G. A. ROST et Berta OTTENSTEIN ont sur 959 cas, étudié 27 urticaires. La glycémie fut toujours normale (moyenne 100, écarts + 8,9) mais (de même que dans l'eczéma, les pyodermites sous-cutanées et le psoriasis) on trouve relativement souvent des petits troubles de la glycémie provoquée.

On peut rapprocher ces constatations de celles de WIECHMANN (élimination des sels minéraux par l'estomac des diabétiques.

En 1931, T. MELAMUD annonce qu'il a traité 4 cas d'urticaire par l'insuline (2 aigus et 2 chroniques). Il recommande de donner dans chaque cas une dose suffisante et de prolonger le traitement pour obtenir la guérison complète.

OBS. 1. — MELAMUD.

Urticaire aiguë. Femme de 33 ans, atteinte d'algies multiples, certaines de type radiculaire, d'autres rhumatoïdes, soumise à une médication iodo-bismuthique et à l'atophan. En plein traitement survient du pyrosis et de l'urticaire en crises multiples et fugaces. Après 8 jours, et échec du calcium et de l'adrénaline, la malade entre à l'hôpital.

Examen : Urticaire avec œdème de Quincke; pyrosis intense. Urines normales. Bilans azotés normaux; glycémie 1,09 0/00. Cholestérolémie 1,12 0/00.

Traitement : Insuline 40 unités en 2 fois. Amélioration rapide; guérie au 4^e jour.

OBS. 2.

Urticaire aiguë. Femme traitée pour un abcès du foie ouvert à travers le poumon. Guérison par l'émétine. Hémoptysies pour lesquelles elle reçut des injections de sérum de cheval. Au moment qu'on terminait une série d'émétine, urticaire intense, soulagée momentanément par des injections d'adrénaline. Examen après 4 jours : bilan azoté normal, glycémie 0,87. Cholestérolémie 1,14 0/00; urines normales.

Traitement : Purgation. Premier jour, 30 unités, 20 et 10; le 2^e jour, 50 unités, 30 et 20; le 3^e jour, 50 unités; 4^e jour, 30 unités. Le 5^e jour, 20 unités. Avec 50 unités, amélioration considérable; guérie le 4^e jour.

Deutsch. med. Woch. BD 61, n° 19, 10 mai 1935) que l'hyperglycémie provoquée est plus élevée chez les sujets hypo ou achlorhydriques que chez les sujets à suc gastrique normal ou hyperacide.

OBS. 3.

Urticaire chronique. Femme de 40 ans. Il y a 7 mois, apparition d'une urticaire qui se localise successivement sur tout le corps. En outre, symptômes de cholécystite chronique; petit ulcère variqueux au pied gauche; varices aux deux membres. Aucun traitement ne soulage l'urticaire (peptone, autohémothérapie, hyposulfite de soude par voie intraveineuse, série de benzoate de mercure, tubage duodénal). L'amélioration qu'on obtient est très légère et fugace. Les 7 derniers jours, reçoit 30 unités quotidiennes d'insuline en une seule fois; disparition rapide de l'urticaire.

OBS. 4.

Urticaire chronique. Femme de 46 ans. Apparition d'une urticaire, il y a 6 mois, à laquelle s'associent des œdèmes (front, paupières, bras, pieds). Anorexie, grande nervosité, amaigrissement.

Examen : Lésions diffuses et discrètes d'urticaire. Amygdales cryptiques. Subictérique. Foie légèrement augmenté. Glycémie, 0,84 0/00. Urines normales.

Traitement. 20 unités d'insuline en une dose. Après trois jours de traitement, *la maladie s'est exacerbée*. On augmente à 35 unités d'insuline, 20 le matin et 15 le soir). Involution de la dermatose avec cette dose. Après 15 jours, on revient à 20 unités.

L'insuline a été suspendue pendant une semaine après 38 jours de cure. Bientôt, nervosisme, l'urticaire tend à augmenter. On reprend l'insuline : guérison. Cette observation montre la nécessité d'atteindre une dose suffisante.

En janvier 1932, M. Paul CHEVALLIER étudiant la question sans connaître les observations, a publié les observations de deux malades, sur lesquelles il est revenu en 1934 pour confirmer ses résultats.

OBS. I. — (P. CHEVALLIER), 1932.

Femme d'environ 32 ans qui, depuis 5 ans, à la suite

d'une opération sous anesthésie chloroformique, souffrait d'urticaire intense : poussées généralisées nombreuses dans la même journée; aucun jour de repos. Seul le régime aqueux intégral empêchait l'urticaire. La moindre alimentation déclenchait des crises : n'importe quel aliment, même ceux qui sont, chez de pareils malades, réputés inoffensifs. Les *graisses* provoquaient des poussées intenses (dans le sang, la quantité de graisse était un peu augmentée, tous les autres éléments étaient normaux). On conçoit à quel degré d'énervement et de désespoir était arrivée la patiente. Comme régime et comme médicaments, à peu près tout ce qui n'avait pas été essayé avant moi, je l'ai tenté, en vain.

Je prescrivis alors une injection sous-cutanée, matin et soir, de cinq unités d'insuline Byla pendant 10 jours. Bien entendu, la malade devait prendre, au moment de chaque injection, quatre à cinq morceaux de sucre. Après quelques jours, amélioration nette. Avant la fin de la série, la patiente peut manger de tout, y compris des graisses, et boire ce qu'il lui plaît; l'urticariose est disparue. Par la suite, de petites poussées reparaissent si l'alimentation est riche en graisse. Nouvelle série d'insuline aux mêmes doses. Depuis un an, la malade mène une vie normale, dort bien, mange bien et est en parfait état général. De temps en temps, elle fait de *petites* éruptions d'urticaire à l'occasion de trop bons repas ou d'excès de graisse.

OBS. 2. — (P. CHEVALLIER, 1932).

Jeune fille de 22 ans, grande urticarienne depuis son enfance (hérédo-syphilis certaine, impossible à traiter en raison de la mentalité de la malade). L'urticaire était journalière et intense; mais, à certaines périodes, elle diminuait pour reprendre ensuite une activité considérable. Sans que je puisse l'affirmer absolument, il me semble que les phases d'accalmie correspondaient à un régime restreint et simple et à une vie calme, et que les phases d'exacerbation étaient déclenchées par des excès alcooliques. Cure d'insuline comme il est dit précédemment; elle ne dura que 8 jours et demi, la malade ayant jugé inutile de revenir : elle était

guérie. Parfois encore, elle présente de petites poussées légères et fugaces; je sais qu'actuellement, elle boit impunément force cocktails. Sa guérison « pratique » se poursuit depuis juin 1931.

En novembre 1934, l'auteur ajoute : Le second cas (celui-ci) est encore plus intéressant parce qu'il s'agit d'une jeune femme de vie irrégulière et qui se livre à tous les excès, y compris l'alcool et les toxiques. Nous l'avons revue il y a quelques semaines. (Bien qu'elle n'ait fait aucun autre traitement les poussées urticariennes sont très rares et très légères) ¹.

En 1932, M. P. CHEVALLIER disait : « Je n'ai pas l'espoir que l'insuline donne toujours d'aussi beaux succès, et je crains que la maladie ne reprenne chez mes patients. Il n'en reste pas moins que des urticaires incessantes et rebelles ont cédé à la cure des 5 unités d'insuline matin et soir faite avec les précautions habituelles. L'insuline a transformé de grandes urticariennes, dont la vie était un supplice et qui pensaient au suicide, en de très petites urticariennes, ou « urticariennes incidentelles ». « Je ne crois pas que l'extrait pancréatique soit très indiqué dans les urticaires aiguës et dans les urticaires légères. Mais les injections sous-cutanées d'insuline paraissent le premier traitement à tenter contre les grandes urticaires chroniques ».

Aujourd'hui notre Maître a changé d'avis.

La cure insulinique est difficile à faire accepter des malades puisqu'elle exige une injection matin

(1) Nous n'avons pu consulter l'article de WEDEL-BRANDT sur le traitement de l'urticaire grave par l'insuline (1933), ni celui de Devoto sur la cure insulinique de certaines dermatoses (1931).

et soir. Les cas où jusqu'ici elle a réussi sont des cas d'urticaire digestive, alimentaire. Or, aujourd'hui M. P. CHEVALLIER prescrit dans ses syndromes un traitement beaucoup plus simple, l'ingestion de fer à hautes doses, et il en obtient quasi toujours des résultats supérieurs encore à ceux que donne l'insuline.

N'ayant plus eu l'occasion d'employer ce produit dans les urticaires digestives, il ne saurait donner un pourcentage même approximatif de succès et d'échecs.

Dans les urticaires non digestives au contraire, où le fer échoue et où l'on tâtonne souvent pendant des mois avant de trouver un remède convenable — qu'on est loin d'ailleurs de trouver toujours —, l'essai méthodique de l'insuline s'imposait. L'échec en a été aussi complet que celui des essais de M. JOLTRAIN. Parfois une amélioration transitoire, le plus souvent, une absence totale d'effet. Cependant, M. CHEVALLIER n'a pas vu l'insuline provoquer des exacerbations indiscutables ni l'urticaire se localiser aux points de piqûre. Un bel exemple d'échec de l'insuline dans les urticaires non digestives est l'observation 3 du chapitre qui traite le traitement de ces syndromes par la pancréatine et les poudres de pancréas.

Réflexions sur l'action de l'insuline.

L'insuline ne semble agir que dans les urticaires digestives, — urticaires contre lesquelles on possède des médications plus actives et plus simples. Ce n'est pas en simplifiant les centres sympathiques qu'elle se montre bienfaisante : s'il en était ainsi, il n'y aurait aucune raison pour qu'elle fut sans effet sur les urticaires non digestives. Dans sa dernière note, M. P. CHEVALLIER invoque le *rôle trophique* de l'hormone endocrine du pancréas et compare son efficacité dans l'urticaire à celle qu'elle possède dans certaines anémies pernicieuses (méthode de VALINSKY), dans l'amaigrissement, ...Il est évident que l'explication est vague et mérite d'être précisée par des recherches biologiques.

CONCLUSIONS

Arrivés en fin de cette étude, il nous apparaît que le sujet n'est pas épuisé et que de nouvelles observations cliniques et recherches biologiques doivent augmenter et préciser nos connaissances.

1° En l'état actuel, on ne peut parler d'urticaire *par* insuffisance pancréatique externe ou interne. Les cas d'urticaire au cours des grandes insuffisances pancréatiques sont trop rares pour ne pas faire figure de coïncidences. Lorsqu'une urticaire chronique « essentielle » s'accompagne d'un certain degré d'insuffisance pancréatique, il s'agit d'une urticaire digestive, c'est-à-dire d'une urticaire ou d'autres parties du tube digestif sont lésées comme en fait foi la gastrite atrophique des urticariens de MM. Paul CHEVALLIER et Fr. MOUTIER.

Les résultats du traitement pancréatique permettent de classer les urticaires en deux catégories.

2° La première comprend toutes les urticaires dont les crises sont déclenchées par des molécules protidiques, que ces molécules soient introduites par voie parentérale (maladie du sérum) ou par voie digestive (urticaires digestives, alimentaires, avec, en règle, gastrite atrophique). Il est possible que dans ce dernier cas, les substances actives du pancréas agissent déjà dans l'intestin. Mais il ne saurait faire de doute

que l'action essentielle, -- principale ou exclusive -- se passe dans le sang et les humeurs.

L'hypothèse la plus simple est que les diastases pancréatiques achèvent dans la circulation même la digestion des molécules nocives. Elle se heurte à ce fait que les injections d'insuline ont souvent le même effet que l'ingestion d'extrait ou de glande desséchée. Bien que l'on puisse faire intervenir l'excitation par l'insuline de la sécrétion externe, un doute persiste sur la valeur de l'explication.

Au point de vue pratique, le traitement pancréatique mérite la faveur du médecin pour -- surtout chez l'enfant -- éviter et guérir les accidents sériques et les intoxications du même groupe; et sans doute, aussi pour atténuer et abréger les intoxications alimentaires aiguës.

Dans les urticaires chroniques digestives, au contraire, qui résistent à nombre de médications et contre lesquelles le fer a une action remarquable, le pancréas ne fait pas figure de remède héroïque. M. Paul CHEVALLIER a obtenu de bons résultats en associant le pancréas au fer lorsque l'action de celui-ci n'était pas complète.

3° La seconde catégorie d'urticaires est celle des urticaires non digestives, dont on peut supposer les crises déclenchées par des déchets nés d'un trouble de l'organisme lui-même. Souvent le pancréas (suc, extrait total, insuline) échoue ou ne réussit que de façon passagère. Mais certains cas ont réagi d'une manière remarquable et bien que les observations

connues ne permettent pas de parler de guérison, le pancréas apparait comme un médicament d'autant plus précieux que le traitement de ces urticaires est trop souvent décevant.

4° Comme le fer, le pancréas doit être donné à très hautes doses et longtemps.

Le Doyen,
G. ROUSSY.

Le Président de la Thèse,
GOUGEROT.

Vu et permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- BLECHMANN (M.) et Mlle LECOQ. — Maladie sérique à forme typhoïde. Guérison rapide par l'hyposulfite de magnésium et l'extrait pancréatique. *Soc. de Méd. Paris* 1932, pp. 445-453.
- CHEVALLIER (Paul). — Sur le traitement de l'urticaire par les injections de peptone. Discussion de la communication de Pasteur Vallery-Radot et Blamoutier. *Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 8 avril 1927, p. 523.
- Traitement des urticaires graves par l'insuline. *Paris Médical*, 6 janvier 1932, pp. 54-56.
- Sur le traitement des urticaires graves par l'insuline. *Soc. Franç. de Dermatologie*, 8 nov. 1934, C. R., pp. 1735-1736.
- CHEVALLIER (Paul) et MOUTIER (F.). — Les urticaires avec gastrite atrophique. *Annales de dermat. et de syphil.*, 1936, N° 4, pp. 337-359. (Bibliographie des travaux antérieurs des auteurs).
- OELGOETZ (A. W.), OELGOETZ (P. A.) et WITTEKIND (J.). — Treatment of food allergy and indigestion of pancreatic origine with pancreatic enzymes. *Am. J. Digest. Dis. a. Nutrition*, Sept. 1935, t. 2, pp. 422-426.
- DEVOTO (A.). — Risultati della cura insulinica in alcune dermatose. *Gior. ital. di dermat. e sif.* (suppl. fasc. I), 1931, t. I, pp. 24-25 (n'a pu être consulté).
- GRISHAW (W. A.). — Allergic manifestation to insulin. *Journ. Am. Med. Ass.*, 19 déc. 1931, p. 1885.
- GOUGEROT (H.). — Etat actuel du traitement de l'urticaire. *Journ. d. Praticiens*, 5 nov. 1932, t. 46, pp. 721-725.
- JOLTRAIN (E.). — Les urticaires, 1 vol., 1930.

- LEGRAND (A.). — Traitement de l'urticaire sérique par la pancréatine. *Clinique*, Paris, Mai (B), 1931, t. 26, p. 177.
- Du rôle de la pancréatine dans le traitement du rhumatisme sérique. *Clinique*, Paris, Juin (B), 1931, t. 26, p. 218.
- La pancréatine et ses principales applications thérapeutiques. *Soc. de thérapeutique*, 1934, p. 80. Les premières notes de l'auteur sur le sujet datent de 1929.
- MALAMUD (T.). — La insulina en el tratamiento de la urticaria. *La Pienza Med. Argent.*, 20 janv. 1931, pp. 1176-1178.
- MERKLEN (P^r). — Urticaire par trouble pancréatique; opothérapie; guérison. *Soc. de thérapeutique*, 12 juin 1935, p. 180.
- URMENYI (R.). — Dermatotherapeutic application of pancreatic enzymes. *Gyógyászat*, 22-29 juill. 1934, t. 74, pp. 451-452 (Na p'u être consulté).
- VALLERY-RADOT PASTEUR et RAYNIES (L.). — Les phénomènes de choc dans l'urticaire, 1 vol. Masson éd., 1930.
- VIOLLE (H.) et MONTUS (G.). — Du pouvoir anti-choc des extraits pancréatiques. *C. r. Soc. de biol.*, 1935, t. 119, pp. 46-47.
- WEDEL-BRANDT (O.). — Traitement insulinique de l'urticaire grave. *Ugeskr. f. læger*, 18 mai 1933, t. 95, p. 950.

